Aus der Frauenklinik der Freien Universität Berlin
(Städtische Frauenklinik Charlottenburg)
Direktor: Professor Dr. med. Herbert L a x

Untersuchungen über die Harnoestrogen-ausscheidung bei Hypoplasia uteri.

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Ulrich Berges
aus Lüdenscheid - Westf.

Berlin 1962

Druck:

ERNST-REUTER-GESELLSCHAFT
der Förderer und Freunde der Freien Universität Berlin e.V.

DISSERTATIONS-DRUCKSTELLE

1 Berlin 33, Garystr. 45

Aus der Frauenklinik der Freien Universität Berlin
(Städtische Frauenklinik Charlottenburg)
Direktor: Professor Dr. med. Herbert L a x

Untersuchungen über die Harnoestrogenausscheidung bei Hypoplasia uteri.

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Ulrich Berges
aus Lüdenscheid - Westf.

Berlin 1962

Dekan: Professor Dr. med.Dr.med.dent.Ewald W a r n d t

Referent:Professor Dr. med. Herbert L a x

Korrefent:Professor Dr. med.Karl-Heinz B r u n t s c h

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin

Promoviert am : 3. 7. 1962 .

Inhaltsverzeichnis.

A. Einleitung. 4

B. Hauptteil

I. Die oestrogenen Hormone. 6

II. Die Hypoplasia uteri. 17

III. Methodik : Bestimmung der Harnoestrogene und Schema der Oestrogenbestimmung im Cyclus. 22

IV. Die hormonale Cytologie zur Feststellung der Cyclusphasen. 25

V. Untersuchungsergebnisse. Tabellen. 27

VI. Besprechung der Ergebnisse. 45

C. Zusammenfassung. 48

Literaturangabe. 5o

A. Einleitung

Die eigentliche chemische Entdeckung und Erforschung der oestrogenen Hormone begann vor etwa 30 Jahren mit der Bekanntgabe von DOISY (12) und Mitarbeiter, daß ihnen die Isolierung einer kristallinen, oestrogen wirksamen Substanz aus dem Harn von Schwangeren gelungen sei. Unabhängig davon gelang es etwa zur gleichen Zeit BUTENANDT (8) und etwas später DINGEMANSE (11), sowie D'AMOUR und GUSTAVSON (10), oestrogene Hormone darzustellen.

In der Folgezeit sind mit den verschiedensten Bestimmungsmethoden die Normaloestrogenwerte und die Oestrogenwerte bei krankhaften Störungen bestimmt worden. Zum Beispiel wurden die Oestrogene im Harn und zum Teil auch im Blut bei folgenden Krankheiten ermittelt:

bei der primären Amenorrhoe, bei der bis zum 18.Lebensjahr keine spontane Genitalblutung aufgetreten ist, bei der sekundären Amenorrhoe, bei Defektzuständen und Fehlbildungen der Gonaden, bei dysfunktionellen Blutungen, bei dem prämenstruellen Syndrom, bei Pubertas praecox, bei der künstlichen Menopause und bei Tumoren des Genitalapparates.

Bei der Ovarialinsuffizienz, einem Krankheitsbild, bei dem die Unterentwicklung des Uterus, die Hypoplasia uteri, als Symptom im Vordergrund der Diagnose steht , hat man als Ursache ein Oestrogendefizit angenommen, ohne allerdings Hormonuntersuchungen im Blut oder im Urin anzustellen. In der einschlägigen Literatur konnten keine diesbezüglichen experimentellen Arbeiten aufgefunden werden.

Auf Anregung des Herrn Professor Dr.med. Herbert LAX wurden an einigen Fällen von Hypoplasia uteri Harnoestrogen-Bestimmungen im Cyclus durchgeführt und die erhaltenen Werte mit den Harnoestrogenwerten palpatorisch normaler Patientinnen verglichen. Zur genaueren Cyclus-

diagnostik, durch die erst ein Vergleich der Werte möglich ist, wurden zur Festlegung der Cyclusphasen und des Menstruationstermines Abstriche aus dem hinteren Scheidengewölbe angefertigt. Diese wurden nach der Färbemethode von PAPANICOLAOU gefärbt. Die Auswertung ergibt die Cyclusphase (Proliferationsphase = Oestrogenphase, Sekretionsphase = Progesteronphase).

B) Hauptteil

I. Die oestrogenen Hormone

Da eine befriedigende Abgrenzung und systematische Einteilung der Oestrogene heute noch nicht möglich ist, empfiehlt es sich, zwischen natürlich vorkommenden steroidoestrogenen Hormonen im Organismus und oestrogen wirksamen Naturstoffen, zum Beispiel in Pflanzen, zu unterscheiden. Dabei muß man bedenken, daß die Übergänge in dieser Einteilung fliessend sind. Es kann jederzeit der Fall eintreten, daß ein neu synthetisiertes Oestrogen im Organismus aufgefunden wird.

Oestrogene wurden früher, bis zu unserer heutigen Begriffsbestimmung nach chemischen Gesichtspunkten, alle Substanzen genannt, die im Tierversuch Brunsterschei - nungen bewirkten. Diese Brunstreaktion und die Wirkung der Oestrogene hierauf wurde 1923 von den Amerikanern ALLEN und DOISY entdeckt. Es gelang ihnen, mit Extrakten aus den Ovarien von Tieren die gleichen Vorgänge am Scheidenepithel kastrierter weiblicher Nager zu erzeugen, wie sie sonst bei vorhandenen Ovarien in der Geschlechtsreife in der Brunst zu beobachten sind. Es kommt zu einer Hochschichtung und Verhornung des Scheidenepithels. Diese Reaktion ist im Scheidenabstrich am Auftreten von kernlosen Epithelschollen zu erkennen. Die Entdeckung dieser Brunstreaktion ist als Markstein in der gynäkologischen Endokrinologie zu bezeichnen.

Spricht man heute von natürlichen Oestrogenen, so versteht man darunter Steroidoestrogene und ihre Metabolite, die von steroidproduzierenden Geweben wie Ovar, Testis, Nebennierenrinde und Plazenta synthetisiert werden.

Biologisch gesehen, können die Oestrogene als Wuchsstoffe bezeichnet werden, die ihre Wirkung besonders an den primären und sekundären Geschlechtsorganen entfalten. Sie haben einen starken Einfluß auf die Zell - teilung und damit auf die Proliferation.

Zu den drei "klassischen" Oestrogenen, Oestron, 17β - Oestradiol und Oestriol sind viele oestrogene Sub - stanzen im Organismus nachgewiesen worden, die aber zum Teil kaum oder gar keine oestrogene Wirksamkeit entfalten.

Die primär im Organismus gebildeten Hormone sind die leicht ineinander übergehenden Verbindungen 17β - Oestradiol und Oestron während das Oestriol mehr als ein Stoffwechselabbau - und ausscheidungsprodukt der beiden anderen Oestrogene angesehen wird.

Bis heute sind etwa 18 natürliche Oestrogene beim Menschen isoliert worden. Die Zahl vergrößert sich ständig, und man kann mit Sicherheit sagen, daß noch nicht alle Hormone analysiert wurden, denn Stoffwechselversuche mit injiziertem radioaktiven 17β - Oestradiol beim Menschen haben ergeben (BEER (2), (3)), daß ein viel größerer Prozentsatz der Radioaktivität im Urin ausgeschieden wird, die Menge beträgt etwa 70 - 80 %, als man heute in Form der bekannten Verbindungen nachweisen kann. Diese Verbindungen machen etwa 30 % aus. Es besteht also ein ziem - lich großes Bestimmungsdefizit.

Chemisch gesehen sind die Oestrogene Steroide. Das Grundgerüst ist das Steroidskelett, welches aus einem Fünferring, dem Cyclopentan und drei Sechser - Kohlenstoffringen, Perhydrophenanthren, mit im Ganzen 17 Kohlenstoffatomen besteht. Die Steroide sind also Derivate des Cyclopentanoperhydrophenanthrens.

Alle natürlichen Oestrogene können hergeleitet werden von einer unsubstituierten gesättigten Grundverbin-

dung, dem Oestran. Die Unterschiede zwischen den einzelnen Verbindungen beruhen auf der Anwesenheit verschiedener Substituenten oder Doppelbindungen. Eine sogenannte "Doppelbindung", es fehlen dann die entsprechenden H-Atome, besteht bei den meisten natürlichen Oestrogenen im Ring A des Steroides. Die Verbindung ist also ungesättigt.

1957 ist durch die "International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC) "eine rationelle Benennung auch der Steroide eingeführt worden, so daß die Struktur genau durch das Grundgerüst, Anzahl und Lage der Doppelbindungen und Anzahl und Lage der Substituenten festgelegt ist.

Wie betont, werden die Oestrogene von den steroidproduzierenden Drüsengeweben sezerniert, wie Ovar , Testis, Nebennierenrinde und Plazenta. Wie man annimmt, werden im Ovar Oestrogene unter dem Einfluß des Hypophysenvorderlappens durch Anregung durch das Follikelstimulierungshormon (FSH) und das Luteinisierungshormon (LH) gebildet.

Sowohl in der Follikelflüssigkeit, im Thecagewebe, in den Granulosazellen als auch im Corpus luteum werden oestrogene Wirkstoffe gefunden . SAND (24) nimmt an, daß das Hormon in den Granulosazellen gebildet wird. ZONDEK und ASCHHEIM (31) wiesen dagegen durch Implantationen von Theca- und Granulosagewebe menschlicher Follikel in kastrierte Mäuse nach, daß wohl die Thecazellen, nicht aber die Granulosazellen oestrogene Wirksamkeit entfalten. Es wurde auch festgestellt, daß Implantationen der Ovarialrinde gravider Frauen, die reichlich Thecazellen enthält, eine vaginale Verhornung bewirkte, während ein solches Ergebnis bei nichtgraviden Frauen nicht resultierte.

WESTMAN (30) wies beim Kaninchen durch Ausbrennen der Ovarialrinde mit der Diathermienadel und Aspiration der

Granulosazellschicht des reifenden Follikels nach, daß hier die Oestrogene produziert werden.

Außerdem wurde festgestellt, im Gegensatz zu dem Vorhergehenden, daß Granulosazelltumoren häufigere Oestrogenbildner sind als Thecazelltumoren.

STEINACH und HOLZKNECHT (27) und einwandfrei WESTMAN (30) haben gezeigt, daß auch im Interstitium Oestrogene gebildet und sezerniert werden.

Viele Experimente wurden durchgeführt, um den Ort der Oestrogenbildung eindeutig festzulegen, aber eine endgültige Klärung beim Menschen steht noch aus. Wahrscheinlich ist, daß alle diese Zelltypen des Ovars oestrogene Hormone synthetisieren und sezernieren können. Dieses geschieht wohl zum größten Teil in den Granulosazellen, während das Hormon in den Thecazellen gestapelt und metabolisiert wird, um dann von dort aus in den allgemeinen Kreislauf zu gelangen.

Da man heute der Ansicht ist, daß Oestrogene zum Teil aus Progesteron gebildet werden, und da Progesteron eindeutig nur in den Granulosazellen gebildet wird, spricht diese Tatsache für die vorstehende These.

Die Biogenese der Steroidhormone im Organismus vollzieht sich durch intrazelluläre Synthese aus niedrigmolekularen Zwischenstufen des Kohlenhydrat-, Eiweiß- und Fettstoffwechsels. Dies geschieht an den Enzymketten der Mitochondrien, wahrscheinlich an den Cristae mitochondriales, die Energie dazu wird von den energiereichen Phosphatbindungen, wie zum Beispiel ATP, bereitgestellt.

Die genetisch bestimmte und neurohumoral gesteuerte Enzymausstattung in den Organen mit endokriner Sekretion steuert das Ausmaß, die Richtung und die Geschwindigkeit dieser biogenetischen Prozesse. Die tropen Hormone des Hypophysenvorderlappens greifen regulierend in den Syntheseprozeß ein.

Auf Grund eingehender Untersuchungen mit radioaktiven Oestrogenen an schwangeren Stuten stellten HEARD und Mitarbeiter (16, 17) fest, daß Oestrogene aus Acetat entstehen. Diese Oestrogenbildung aus Acetat wurde in zahlreichen Tierversuchen in vivo wie auch in vitro belegt und auch beim Menschen gezeigt.

Durch Versuche mit radioaktivem Cholesterin ergab sich daneben der Beweis durch WERBIN und Mitarbeiter (29), daß auch das Cholesterin beim Menschen die Ausgangssubstanz für die Biosynthese der Oestrogene sein kann. Das Progesteron soll als Schlüsselsubstanz eine zentrale Stellung im Steroidstoffwechsel einnehmen, indem aus ihm sowohl andere Gestagene wie auch Corticosteroide, Androgene und Oestrogene entstehen können.
FURUHJELM (14) konnte nach Injektion von Progesteron bei Frauen nach Kastration und in der Postmenopause eine Erhöhung der Oestrogenausscheidung feststellen.

Oestrogenbildung aus Androgenen ist auch nachgewiesen worden (HEARD (18)).

Hauptsächlich dürften folgende Möglichkeiten der Oestrogenbildung zu diskutieren sein:

1. Bildung direkt aus Acetat, in aktivierter Form als Acetylcoenzym A.
2. Direkt aus Cholesterin, welches aus Acetat synthetisiert wurde.
3. aus Acetat über Progesteron und Androgene
4. aus Corticosteroiden
5. da Ring A aromatisch ist, könnten unter Umständen praeformierte phenolische Verbindungen wie gewisse Aminosäuren, zum Beispiel Tyrosin und Phenylalanin, bei der Oestrogensynthese mitwirken.

Der quantitav wichtigste physiologische Weg dürfte wohl die Synthese aus Acetat direkt oder über Cholesterin sein.

Der Mechanismus der Wirkung der tropen Hormone des Hypophysenvorderlappens auf die einzelnen biosynthetischen Reaktionsstufen ist heute noch nicht bekannt.

Die Ausscheidung der biologisch aktiven Hormone aus dem Organismus ist eine Voraussetzung für ihre Funktion als Regulatoren. Dies geschieht nach den heutigen Kenntnissen durch Abbau und durch sogenannte "Konjugierung", das bedeutet, daß diese Substanzen durch chemische Bindung zum Beispiel an Schwefel- oder Glukuronsäure "inaktiviert" werden.

Vor der Konjugierung werden die Steroide erst an Protein gebunden, wahrscheinlich an die β - Fraktion der Blutglobuline. Die Spaltung erfolgt in der Leber erst durch proteolytische Fermente, dann durch Oxydasen.

ZONDEK (34) stellte im Tierversuch fest, daß diese Konjugierung der Oestrogene vorwiegend in der Leber und im Magen-Darm-Kanal, aber auch im geringem Maße in Niere und Milz stattfindet. In der Diskussion seiner Befunde weist er bereits auf die Möglichkeit einer Bindung an Schwefel- und Glucuronsäure hin.

Durch die Untersuchungen von ONESON und COHEN (22), sowie von GRANT und BEALL (15) wurde ermittelt, daß ätherartige Glucosidbindungen, sogenannte Glucuronoside, und Schwefelsäureester (Sulfate) wirklich die wichtigsten Oestrogenkonjugate sind. Vom quantitativen Gesichtspunkt aus scheint die Glukuronosidbindung für die Harnoestrogene die wichtigste zu sein. Nach der heutigen Auffasung schafft der Konjugierungsvorgang die Voraussetzung für die Ausscheidung der Hormone durch die Niere. Durch Bindung an Glucuronsäure, Sulfate und wahrscheinlich noch andere chemische Substanzen werden die Oestrogene besser wasserlöslich und somit harnfähig. Die Konjugate sollen in den Nierentubuli nicht reabsorbiert werden.

Ob die Oestrogene in ihrer konjugierten Form hormonell inaktiv sind, ist nicht als endgültig erwiesen anzusehen. Die Rolle der Konjugate in den verschiedenen Enzympro - zessen und ihre physiologischen Wirkungen sind heute noch gänzlich unbekannt.

Neben der Ausscheidung der Hormone in Form von Konjugaten ist die Inaktivierung von größter Wichtigkeit. Die Mitteilung von ZONDEK (32,33), daß Leberbrei Oestron zu inaktivieren vermag, war zur Erforschung dieses Themas von grundlegender Bedeutung.

Man nimmt an, daß in der Leber mehrere Enzymsysteme am Abbau der Oestrogene beteiligt sind. RIEGEL und MEYER (23) haben die intrazelluläre Verteilung des oestrogeninaktivierenden Systems untersucht. Sie fanden, daß weder Kerne, noch Mitochondrien, noch Mikrosomen oder die überstehende Flüssigkeit alleine Oestradiol inaktivieren konnten. Kombinierte man aber die Mikrosomen mit der überstehenden Flüssigkeit, so wurde die Aktivität des Homogenisates vollkommen wiederhergestellt. Die oestrogeninaktivierende Leistung der Leber ist durch mehrere experimentelle Arbeiten (BISKIND (4) (4) (5)) bewiesen worden. Zum Beispiel wurden bei ovariektomierten Versuchstieren Ovarien in das Einflußgebiet der Vena portae, in die Milz oder in das Mesenterium implantiert. Es kam zum Ausbleiben der Brunstreaktion und der Uterus atrophierte, obwohl die Oestrogensekretion anhielt. Die Oestrogene wurden in der Leber völlig inaktiviert. Wenn man bei solchen Tieren Ovarien subcutan transplantiert, so tritt die normale Oestruswirkung wieder auf.

Die Ausscheidung der Oestrogene mit der Galle und ihr enterohepatischer Kreislauf stellen eine weitere wichtige Funktion der Leber im Oestrogenstoffwechsel dar. CANTAROW und Mitarbeiter (9) konnten zeigen, daß nach intravenöser Zufuhr oder nach Implantationen von Oestro-

genen große Mengen in der Galle von Hunden mit Gallenfistel erscheinen. Auch nach intraduodenaler Zufuhr von Oestradiol wurde das Hormon in der Galle wiedergefunden. Wahrscheinlich ist es physiologisch so, daß die Leber die Oestrogene aus dem Blut sammelt und mit der Galle teilweise ausscheidet. Die Oestrogene machen dann mehrmals einen enterohepatischen Kreislauf durch und werden auf diesem Wege stufenweise zu biologisch weniger aktiven Metaboliten abgebaut.

Der Ablauf der Oestrogenbildung im Cyclus der geschlechtsreifen Frau läßt sich, wenn auch in einem anderen Maßstabe als im Blut, aus der Größe der Harnoestrogenausscheidung erkennen . Es ist noch nicht bekannt, wie die genaue Relation zwischen Blut - und Harnoestrogenspiegel ist. Hierzu ist aber ein Versuch interessant : TOMBLAY (28) injizierte eine radioaktive Oestrogenverbindung bei Hunden und verfolgte den Kreislauf der Substanz im Körper. Es wurden hierbei 69,8 % durch die Galle ausgeschieden, die aber zum Teil wieder vom Darm resorbiert wurden, sodaß man von einem enterohepatischen Kreislauf sprechen kann. Die Ausscheidung im Harn betrug dagegen nur 3,8 %. In den Fäzes werden daher nicht unbeträchtliche Mengen von oestrogenen Hormonen ausgeschieden. Es sind etwa 20 %.

Zur Wirkung der Oestrogene kann gesagt werden, daß diese sich einmal auf die Geschlechtsorgane selbst und dann auf die übrigen Organe erstreckt (genitale und extragenitale Wirkung).

Im Zusammenhang mit dem nach dem 8.- 10. Lebensjahr einsetzenden gesteigerten Wachstum der Ovarialfollikel und der beginnenden Bildung von Oestrogenen nimmt auch das Wachstum der Genitalorgane zu. Das Ovar übt mit seinen alle 4 Wochen bis zur mittleren Größe heranreifenden und danach atresierenden Follikeln die sogenannte "vegetative Ovarialfunktion" aus. (SCHRÖDER (25)).

Der Uterus nimmt an Muskelmasse zu. Es verändert sich das vorher bestehende infantile Größenverhältnis zwischen Cervix und Corpus, eine allgemeine bessere Durchsaftung und Turgeszierung im Genitalbereich setzt ein. Die Schleim - haut zeigt eine beginnende Differenzierung in Basalis und Funktionalis. Die Tuben werden länger und dicker. Die Scheide wird größer, länger, weiter und elastischer. Es kommt zur Schichtung des Epithels und zu einer oberflächlichen Verhornung mit Glycogeneinlagerung. Der Aciditätsgrad nimmt zu, es kommt zur Ansiedlung der typischen Doederlein-Flora. Die Schamhaare bilden sich und Reifung und Wachstum der Mamma setzt ein. Insgesamt wird die körperliche Reifung und die Entwicklung weiblicher Körperformen deutlich. Dieser Vorgang ist von der seelischen und geistigen Erscheinung der Pubertät begleitet.
In der Geschlechtsreife setzt neben dieser "vegetativen Ovarialfunktion" die "generative Ovarialfunktion" ein: es kommt zur Eireifung, Ovulation und zur Corpus luteum Bildung. Es kommt zur Ausbildung eines Cyclus. Parallel zu diesem ovariellen Cyclus läuft die morphologische Veränderung des Endometriums und des Myometriums. Nach der Menstruation epithelisiert sich unter zunehmender Oestrogenausschüttung die Basalis. Etwa vom 5. Cyclustage an kommt es zur Proliferation einer Funktionalis. Bis zum Zeitpunkt der Ovulation, also etwa bis zum 14. Cyclustage, hat sich die Funktionalis in eine Compacta und in eine Spongiosa differenziert. Das Endometrium hat eine Dicke von etwa 4-5 mm erreicht. Das Schleimhautwachstum unter dem Einfluß der Oestrogene hat hiermit seinen Abschluß gefunden. Das Endometrium ist jetzt für die Einwirkung des Gelbkörperhormons vorbereitet. In der Corpus luteum - Phase wird die immer noch hohe Oestrogenwirkung von den Progesteroneffekten überlagert. Eine typische Progesteronwirkung ist ohne gleichzeitige Oestrogenwirkung nicht möglich.

Die extragenitale Wirkung der Oestrogene ist eine vielfältige. Unter Oestrogeneinfluß kommt es zu einer Natrium-

und Wasserretinierung und innerhalb des Cyclus zu einer parallelverlaufenden Beeinflussung des Wasserhaushaltes. Ursache dafür ist das Angreifen der Oestrogene an den Austauschvorgängen der Zellmembran, die Erhöhung der Capillarpermeabilität und vielleicht eine Verstärkung des antidiuretischen Effektes des Hypophysenhinterlappenhormons Adiuretin.

Auf das vegetative Nervensystem der Frau sollen die Oestrogene stabilisierend wirken, auch Einflußnahme auf die Psyche ist beschrieben.

Es kommt zu einer allgemeinen geringen Hyperaemie vorwiegend im Versorgungsbereich der Arteria ovarica und im Splanchnicusgebiet.

Die Wirkungen auf das diencephal-hypophysäre System besteht in einem sogenannten Rückkopplungsmechanismus: Erhöhung des Sexualsteroidspiegels im Blut verursacht die Abnahme der Gonadotropinbildung - und ausschüttung. Abnahme des Steroidspiegels eine Zunahme der Gonadotropine.

In hohen Dosen hemmen die Oestrogene die Bildung und Sekretion des Lactationshormones (LTH). Auch in der menschlichen Nebennierenrinde findet man cyclische Veränderungen.

Durch die Oestrogene kommt es zu einer Verkalkung des Epiphysenknorpels und damit durch Epiphysenschluß zu einer Hemmung des Längenwachstums. Es scheinen auch funktionelle Beziehungen zwischen den Oestrogenen und der Schilddrüsentätigkeit zu bestehen und eine senkende Wirkung der Oestrogene auf den Blutzuckerspiegel ist anzunehmen. Die Wirkungsmechanismen sind heute noch nicht geklärt.

Viele Einzeltatsachen sind beschrieben wie die Hormone, speziell die Oestrogene, in den Stoffwechsel eingreifen, aber der chemische Vorgang selbst ist noch weitge-

hend unbekannt geblieben. Nach DORFMAN (13) ist die Wirkung der Hormone auf Enzymsysteme über folgende Wege zu verstehen.

1. Als prosthetische Gruppe eines Enzysystemes.
2. Durch Förderung oder Hemmung eines enzymatischen Prozesses .
3. Durch direkte oder indirekte Wirkung auf Acceleratoren oder Inhibitoren des Enzymsystemes.
4. Durch Veränderung der Enzymkonzentration.

Man nimmt heute an, daß die Oestrogene im wesentlichen die Neusynthese von Enzymen beeinflussen.

II. Die Hypoplasia uteri.

Die Hypoplasia uteri ist als ein wichtiges diagnostisches Zeichen innerhalb des Symptomenkomplexes der vegetativen Ovarialinsuffizienz anzusehen (SCHRÖDER (26)) Diese vegetative Ovarialinsuffizienz kann isoliert, aber häufiger mit einer generativen Ovarialinsuffizienz kombiniert, bestehen.

Das Kennzeichen der vegetativen Ovarialinsuffizienz ist ein mangelhaftes Wachstum der normal angelegten Genitalorgane. Bei der bimanuellen Untersuchung ist die Unterentwicklung des Uterus, die Hypoplasia uteri, ein oft leicht feststellbarer Befund, obwohl alle Insuffizienzgrade zur Beobachtung gelangen.

Der Uterus ist mehr starr als elastisch, er ist von derber Konsistenz, hervorgerufen durch eine mäßige Muskelentwicklung und durch ein relatives Überwiegen von Bindegewebe. Man findet das Organ nicht in der normalen Anteversio - Anteflexio - Stellung, sondern in einer spitzwinkligen Anteflexio. Während das normale räumliche Maß zwischen Cervix und Corpus 3 : 4 cm Kavumlänge beträgt, haben wir bei der Hypoplasia uteri ein räumliches Maß von 3 : 3 cm oder sogar von 3 : 2,5 cm, das heißt, die Cervix ist gegenüber dem Corpus relativ zu lang.

In leichteren Hypoplasiegraden kann der ovarielle und auch der generative Cyclus nebeneinander ablaufen, bei schwereren Graden kommt es nicht zur Proliferation einer Funktionalis, sondern über der Basalis liegt nur eine flache, funktionslose Schicht.

Die Portio ist bei der Palpation ebenfalls derb und springt konusförmig bzw. spitz in die Scheide vor. Bei der Spekulumeinstellung findet man nur ein etwa streichholzkuppengroßes Orificium externum.

In vielen Fällen von Hypoplasia uteri kommt es aus der

Cervix, wahrscheinlich durch eine erhöhte vegetative Erregbarkeit hervorgerufen, zu einer vermehrten Schleimabsonderung. Durch die mangelhafte Glycogenproduktion der Scheide kommt es zu einer Verringerung des Selbstreinigungsprozesses. Durch diese ungünstigen Kombinationen können dann hartnäckige Ausflüsse veranlaßt werden.

Die Tuben sind klein und zart, das Tubenlumen zeigt einen geringen Durchmesser. Die Muskulatur, die durch rhythmische Kontraktionen den Eitransport bewerkstelligt, zeigt nur eine geringe Ausbildung. Es besteht auch hier ein offensichtlicher Wachstumsrückstand.

Man nimmt an, daß diese Hypoplasie von Uterus und Tuben in etwa 20 - 25 % Ursache einer Sterilität der Frau bedeutet.

Dysmenorrhoische Beschwerden, durch den unelastischen, starren Uterus hervorgerufen, sind weitere Symptome. Daneben besteht meistens eine Schwäche des Halte- und Stützapparates (Ligg.rotunda, Ligg. sacro - uterina, Ligg. cardinalia), so daß es in manchen Fällen zu einer Retroversio uteri kommt.

Das Scheidenrohr ist unelastisch, das Epithel niedrig, der Glycogengehalt vermindert. Der Aciditätsgrad ist durch zu geringes Vorhandensein von Doederleinschen Vaginalbakterien zur neutralen Seite hin verschoben. Pathogene Keime sind vorhanden und bewirken lokale Entzündungsherde.

Auch extragenital finden sich oft Mangelzustände, diese können aber auch vollständig fehlen. Die Entwicklung der Sexualcharaktere erfolgt zögernd, die typische weibliche Ausprägung kann unzureichend sein und Störungen im vegetativen Nervensystem sind die Regel.

Mit wenigen Ausnahmen sind Frauen mit Genitalhypoplasie sonst völlig gesund, nur ist eine somatische sowie psychische Labilität vorhanden. Dadurch resultiert oft eine Verringerung von Libido und Orgasmus.

Fast immer ist diese vegetative Ovarialinsuffizienz mit einer Insuffizienz der generativen Ovarialfunktion kombiniert.

Man versteht unter einer generativen Ovarialinsuffizienz Störungen in der Regelmäßigkeit der Follikelreifung, der Ovulation und der Corpus luteum-Bildung. Diese Störungen können sich bis zum Ausbleiben des Follikelsprunges und damit zum Ausbleiben der Corpus luteum-Bildung oder sogar bis zum Ausbleiben jeglicher Follikelreifung steigern.

Aus der Störung der Ovarialfunktion ergeben sich folgende Formen der Insuffizienz:

1. Störungen der Regelwiederkehr = Regeltempo bei biphasischem Cyclus.
   a) zu häufige Regel infolge eines verkürzten Cyclus (Polymenorrhoe). Die Follikelreifungsphase ist um etwa eine Woche verkürzt, die Corpus luteum-Phase ist normal
   b) zu seltene Regel infolge eines verlängerten Cyclus (Oligomenorrhoe)
      b 1: Nach einem sogenannten unterschwelligen Cyclus beginnt am 14. Tag der normale Cyclus
      b 2: nach völliger Ruhe schließt sich ein Cyclus mit verkürzter Corpus luteum-Phase an.

2. Die verlängerte Regelblutung (Menorrhagie)
   a) hervorgerufen durch eine verzögerte und unvollständige menstruelle Abstoßung, möglicherweise verursacht durch eine verzögerte Rückbildung des Corpus luteum und damit durch einen verlangsamten Abfall von oestrogenen Hormonen und von Progesteron.

b) durch Corpus luteum - Persistenz (Ultramensuelle Schleimhauthypertrophie nach Robert MEYER)

3. Follikelabbruchblutungen infolge ausbleibender Ovulation.
   a) die anovulatorische Blutung.
   b) die glanduläre Hyperplasie-Blutung (Dauerblutung = Metrorrhagie) Ursache ist eine Follikelpersistenz.
4. Amenorrhoe = Ausbleiben jeglicher Blutung infolge Erlöschens der generativen Funktion.
   a) primäre Amenorrhoe = bis zum 18. Lebensjahr ist noch keine Blutung aufgetreten.
   b) sekundäre Amenorrhoe = die Periodenblutung ist erst regelmäßig, dann kommt es zu einem Sistieren des Cyclus (Blutung wenigstens 4 Monate ausgeblieben).

Die Ursachen für diese Insuffizienzerscheinungen der Genitalfunktion können vielfältiger Natur sein. Einmal kommt eine Störung der übergeordneten hormonalen Zentren im Hypothalamus - Hypophysenvorderlappen - System in Frage. Es kann sich um morphologisch erkennbare Störungen wie Tumoren und Entzündungen, wie aber auch um psychische Alterationen handeln, um eine sogenannte psychogene Amenorrhoe.

Eine Störung der Bildung von Gonadotropinen des Hypophysenvorderlappens kann durch Tumoren, Entzündungen und Nekrosen bedingt sein. Ein Beispiel hierfür ist das Sheehan - Syndrom.

Eine primäre Störung der Ovarialfunktion kann ebenfalls die Ursache sein, sei es, daß es sich um morphologische Veränderungen handelt, wie eine Hypogenesie bzw. sogar Agenesie oder ein primäres Hormondefizit.

Zu diskutieren wären noch mögliche intermediäre Umbaustörungen der Hormone durch Ausfall bestimmter Enzymsysteme, sowie Störungen in den endokrinen Receptoren. Hierüber liegen bis heute erst spekulative Betrachtungen, aber keine experimentellen Beweise vor.

III. Methodik: Bestimmung der Harnestrogene und Schema der Oestrogenbestimmung im Cyclus.

Verfahren nach G. I T T R I C H (19)

Seit langem hat man sich um die Entwicklung spezifischer Methoden zur chemischen Bestimmung der Harnoestrogene bemüht. Aber erst die Untersuchungen des Edinburger Arbeitskreises (6, 1, 7) führten zu der Entwicklung klinisch verwertbarer Methoden der Oestrogenbestimmung, besonders jene von BROWN im Jahre 1955 publizierte hat sich als geeignet erwiesen. Diese Methode ist genügend spezifisch und empfindlich und wird mit Erfolg in einer ganzen Reihe von Laboratorien angewandt. Sie ist aber umständlich und für klinische Routineuntersuchungen zu zeitraubend, so daß sie deshalb vorwiegend bei wissenschaftlichen Untersuchungen Anwendung findet. Das neue Verfahren gestattet die Bestimmung der Harnoestrogene im gesamten natürlichen Konzentrationsbereich bei einer Ausgangsmenge von 10 ml Harn. Der wesentliche Schritt bei diesem Verfahren ist eine modifizierte Kober-Reaktion. (21) KOBER stellte fest, daß Oestron und Oestriol beim Erhitzen mit Phenol-Schwefelsäure und anschließendem Verdünnen mit Wasser eine rote Färbung ergeben, die sehr spezifisch für Phenole vom Typ der natürlichen oestrogenen Hormone ist.

Nötig für das Zustandekommen der Kober-Reaktion ist die phenolische Hydroxyl - oder Methylgruppe an C-3 und ein intakter Ring - D mit Sauerstoffunktion in C-17.

Durch selektive Extraktion des roten Farbkomplexes aus dem Reaktionsgemisch mittels einer p-Nitrophenol-Chloroform-Lösung werden die optischen Eigenschaften der Meß-

lösung soweit verbessert, daß neben einer erhöhten Empfindlichkeit, die durch Fremdchromogene hervorgerufene Hintergrundabsorption stark vermindert wird. Da der Farbstoffextrakt außerdem eine intensive gelbgrüne Fluoreszenz bei Anregung mit grünem Licht aufweist, wird auch die fluorometrische Meßmethodik möglich. Wegen der relativ langwelligen Primärstrahlung, beispielsweise der grünen Quecksilberlinie bei 546 mμ und der langwelligen Sekundärstrahlung werden sowohl die Absorption durch unspezifisches Hintergrundmaterial als auch die unspezifische Fluoreszenz stark vermindert. Andererseits wird die Empfindlichkeit bekannter fluorometrischer Methoden ohne weiteres erreicht. Bei der Messung am Photometer Eppendorf ist bei einer Ausgangsmenge von 0,04 γ Oestron bereits Vollausschlag erreicht.

Schema der Oestrogen-Bestimmung im Cyclus (20)

1. Hydrolyse: Ausgangsmenge für die Bestimmung = 10 ml Harn, versetzen mit 1,5 ml konz.HCL, 1 Std. bei 100 Grad C. kochen.
2. Extraktion: 10 ml, 2 x 5 ml Aethylaether.
3. Reinigung: 4 ml Karbonat-Lösung pH 10,5, 3ml 8 % $NaHCO_3$, 2mal 2 ml Wasser, Aetherdestillation.
4. Abtrennung der Phenolfraktion:
   Nach Lösung des Rückstandes in 5 ml Benzol und 5 ml Petrolaether Extraktion mit 4,3 und 2 ml 1 %iger NaOH, Abpuffern des Extraktes mit 4,5 g Soda und 1 ml HCL.
5. Extraktion: 10 ml, 2 mal 5 ml Aethylaether, Waschung mit 2 ml $NaHCO_3$-Lösung, 2 mal 2 ml Aqua dest.
   Aether im Kober-Röhrchen abdampfen. Mit dem Trockenrückstand wird die Farbreaktion ausgeführt.

6. Farbreaktion: 1 ml Hydrochinonreagenz zum Rückstand geben, 40 Min. im Wasserbad erhitzen,
3 Min. Eiskühlung, mit 1,4 ml Wasser überschichten,
3 Min. Eiskühlung,
Umschütteln, 3 Min. Eiskühlung,
2,5 ml p-Nitrophenol-Lösung unterschichten,
3 Min. Eiskühlung,
20 Sek. kräftig schütteln,
2 Minuten zentrifugieren,
obere Phase absaugen, Röhrchen bis zur Messung im Eisbad möglichst dunkel aufbewahren,
Fluorometrie: Primär Hg 546 mμ
Sekundärfilter 560 bis 590 mμ
Die Werte werden auf entsprechend erhaltene Werte von Standardsubstanzen bezogen.

IV. Die hormonale Cytologie zur Feststellung der Cyclusphasen.

Da die hormonale Cytologie am Vaginalepithel durchweg eine gute Übereinstimmung mit der chemisch bestimmten Ausscheidungskurve der Harnoestrogene zeigt, wurden zur Feststellung der einzelnen Cyclusphasen, in einigen Fällen stimmte die angegebene Menstruationsblutung nicht genau mit dem Regelkalender überein, Abstriche aus dem hinteren Scheidengewölbe unternommen. Diese wurden bei allen Fällen an dem Tage gemacht, an dem der 24 Stunden-Urin zur Oestrogenbestimmung gesammelt wurde. In den übrigen Fällen stimmte die aus den Krankengeschichten hervorgehende Blutung immer mit dem cytologischen Bild überein.

Die Abstriche wurden nach der heute allgemein üblichen Färbemethode nach PAPANICOLAOU angefertigt, wobei aus den gefärbten desquamierten Zellen eine ungefähre Schätzung der im Körper wirksamen Oestrogenaktivität am Grade der Epithelproliferation möglich ist. Die Stärke der Oestrogenwirkung wird gemessen an der Art, der Lagerung, dem Turgor und der Anzahl der Epithelzellen und Leukozyten, dem Grade der Zellkernpyknose, ihrer acidophilen oder cyanophilen Färbung, sowie an der An- oder Abwesenheit von Cervicalschleim.

Folgende Kriterien wurden beachtet:

Zur Zeit der beginnenden Follikelphase des Cyclus beobachtet man unter der sich langsam verstärkenden Oestrogenwirkung eine absolute und relative Zunahme der Superficialzellen gegenüber den Intermediärzellen mit einem Pyknoseindex zwischen 35 bis 60 % und einem Acidophilenindex bis 30 %.

Die mittlere Follikelphase ist bestimmt durch eine fortschreitende Vermehrung der Superficialzellen, die jetzt nicht mehr im Haufen, sondern meist einzeln liegen. Der Zellkörper ist jetzt groß und hell, die Fältelung des Zellrandes verschwindet allmählich. Der Pyknoseindex beträgt jetzt zwischen 60 - 80 %, der Acidophilenindex zwischen 30 - 50 %.

Die späte Follikelphase ist bestimmt durch hochproliferierte einzeln liegende Superficialzellen mit starker Kernpyknose. Der Pyknoseindex beträgt 70 - 90 %, der Acidophilenindex zwischen 50 - 70 %. Man beobachtet zunehmend Plasmagranula. Leukozyten fehlen völlig.

In der postovulatorischen und prämenstruellen Phase tritt bei an sich unverminderter Oestrogenwirkung der modifizierende Einfluß des Progesterons hinzu. Dieser zeigt sich an einer zunehmenden Cyanophilie, Zellfältelung und Zellgruppenbildung. Man sieht Zellen aus den tieferen Schichten des Scheidenepithels.

V. Untersuchungsergebnisse

Nachstehend werden die Oestrogenausscheidungswerte im Harn bei neun Patientinnen mit der Diagnose "Hypoplasia uteri" tabellenmäßig dargestellt, und es wird ein Vergleich angestellt mit den Ausscheidungswerten von elf normalen Patientinnen.

Ein Kurvenvergleich der mehrmals im Cyclus vorgenommenen biochemischen Untersuchung wurde erzielt aufgrund des klinisch angegebenen Menstruationstermines (Krankenblätter der gynäkologischen Station des Städt. Augusta-Viktoria-Krankenhauses, Berlin-Schöneberg, damaliger Chefarzt: Prof. Dr. H. Lax), und der cytologisch ermittelten Cyclusphase.

Eine Basaltemperaturmessung zur Festlegung des Ovulationstermines konnte nicht durchgeführt werden, da viele Frauen aufgrund ihrer anderweitigen, oft entzündlichen Erkrankung, die zur Krankenhauseinweisung geführt hatte, eine Temperaturerhöhung zeigten.

Zusätzlich zu den eigenen Untersuchungen über die Harnoestrogenausscheidung bei Patientinnen mit palpatorisch normalem Genitale standen sechs Kurven zur Verfügung. Diese wurden mit der gleichen Bestimmungsmethode nach G. ITTRICH ermittelt.

An dieser Stelle möchte ich Herrn G. ITTRICH meinen Dank aussprechen für die Erlernung der Methode und für seine immer freundliche Hilfe.

Als Ovulationstermin bei einem 28 tägigen Cyclus wurde der 14. Tag angenommen. Dieser Termin wurde dazu benutzt, die Ergebnisse biphasisch zu ordnen (Proliferationsphase, Sekretionsphase).

Die Oestrogenbestimmungen konnten nur über einen Teil des Cyclus durchgeführt werden, da es nicht möglich war, die Patientinnen, die ja wegen einer gynäkologischen Erkrankung stationär aufgenommen waren, länger im Krankenhaus zu halten.

In den folgenden Tabellen ergibt sich die nachstehende Systematik:

1. Einzeltabellen der Harnoestrogenausscheidungswerte im Cyclus bei Hypoplasia uteri.
2. Einzeltabellen der Harnoestrogenausscheidungswerte bei Patientinnen mit palpatorisch normalem Genitale.
3. Proliferationsphasenstreukurve aus 1 und 2.
4. Mittelwertstabelle in der Proliferationsphase aus 3.
5. Sekretionsphasenstreukurve aus 1 und 2.
6. Mittelwertstabelle in der Sekretionsphase aus 5.
7. Streukurve beider Cyclusphasen aus 1 und 2.
8. Mittelwertstabelle aus 1 (beide Cyclusphasen).
9. Mittelwertstabelle aus 2 (beide Cyclusphasen).
10. Mittelwertstabelle zusammengestellt aus den Mittelwertstabellen 8 und 9.

Gegenüberstellung der Mittelwerte bei Hypoplasia uteri und bei Frauen.mit palpatorisch normalem Genitale.

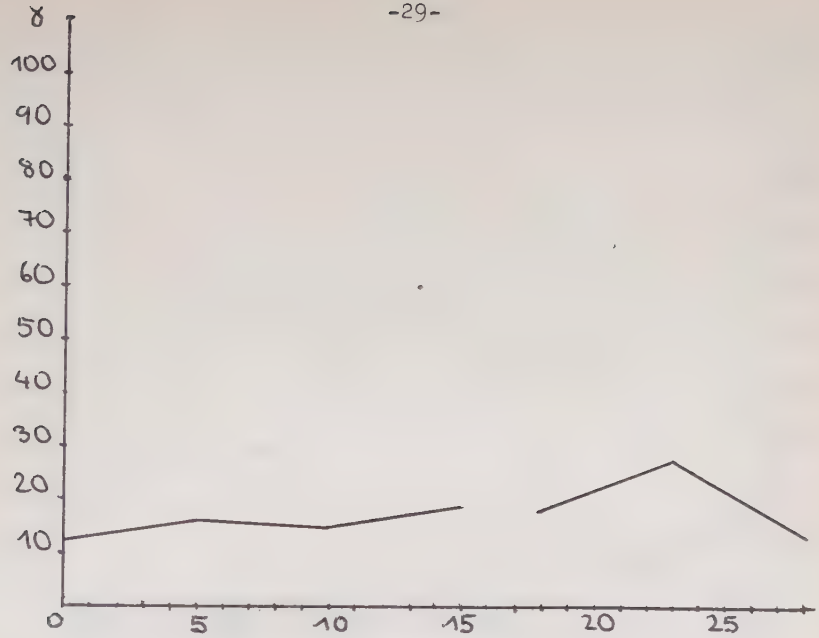

Tabelle 1a, Hypoplasia uteri.

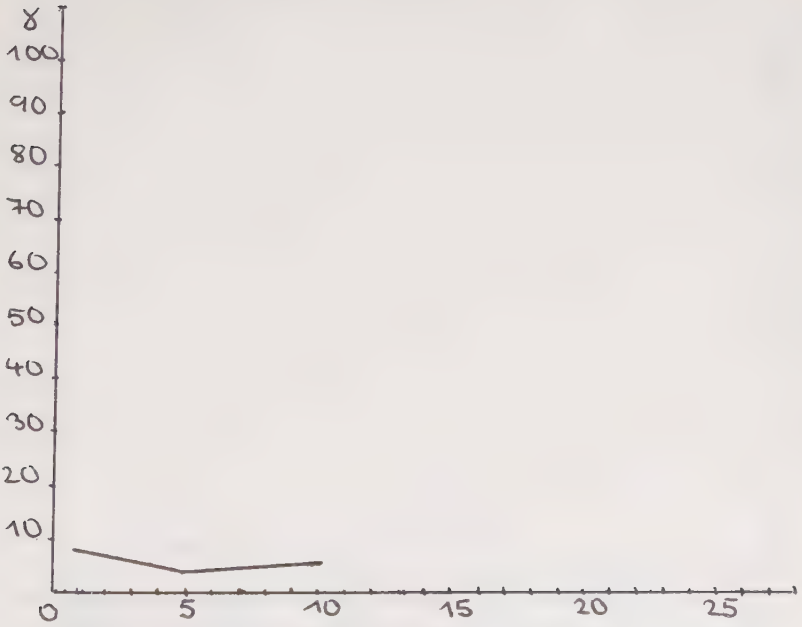

Tabelle 1b. Hypoplasia uteri.

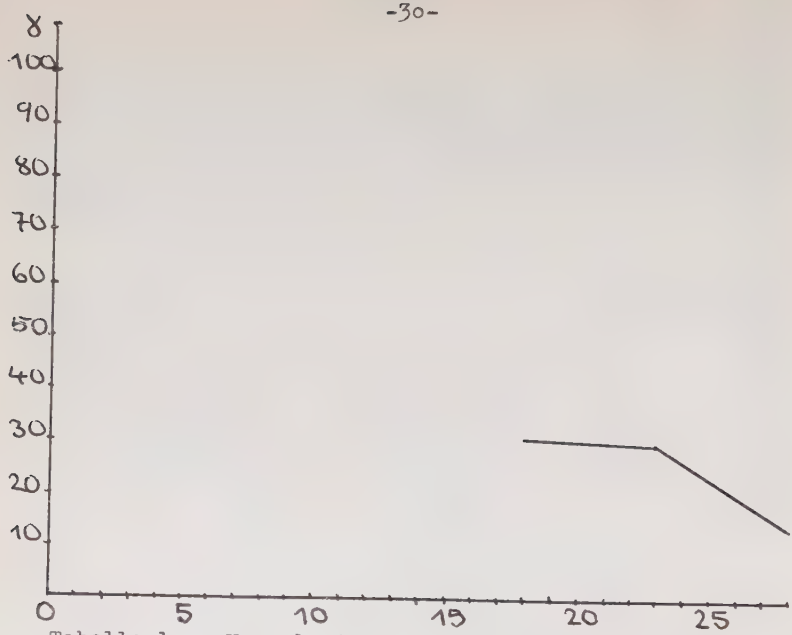

Tabelle 1c. Hypoplasia uteri.

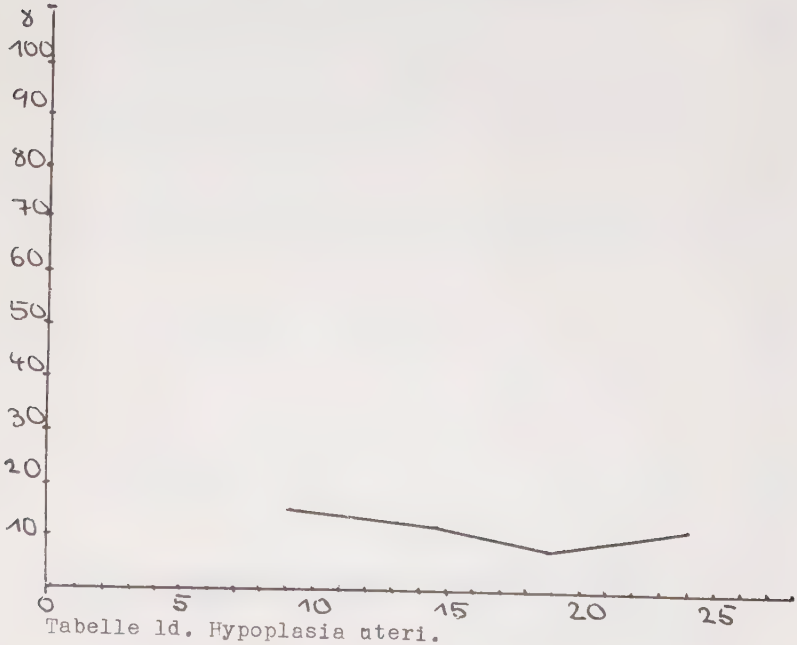

Tabelle 1d. Hypoplasia uteri.

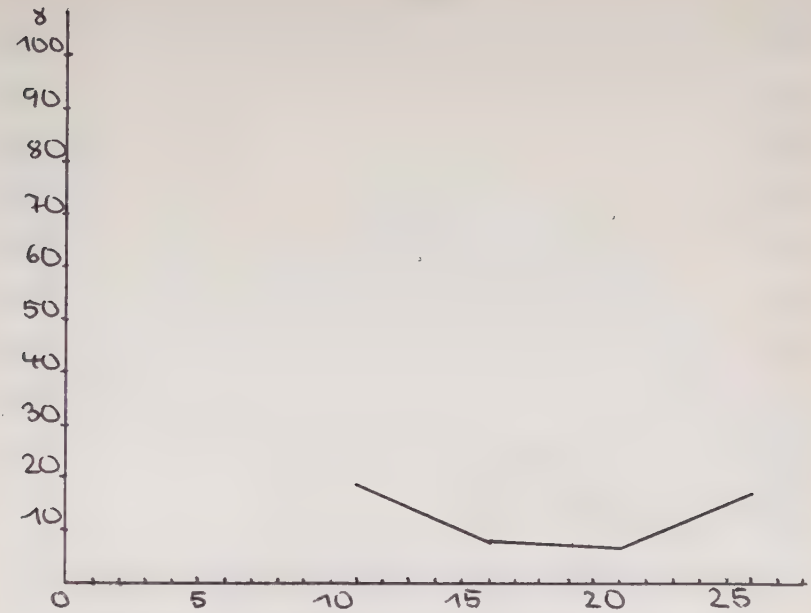

Tabelle le. Hypoplasia uteri.

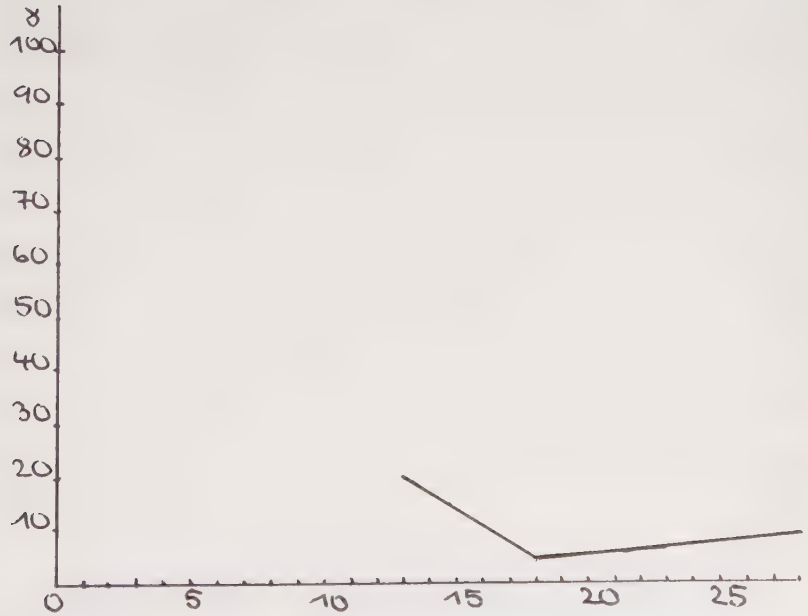

Tabelle lf. Hypoplasia uteri.

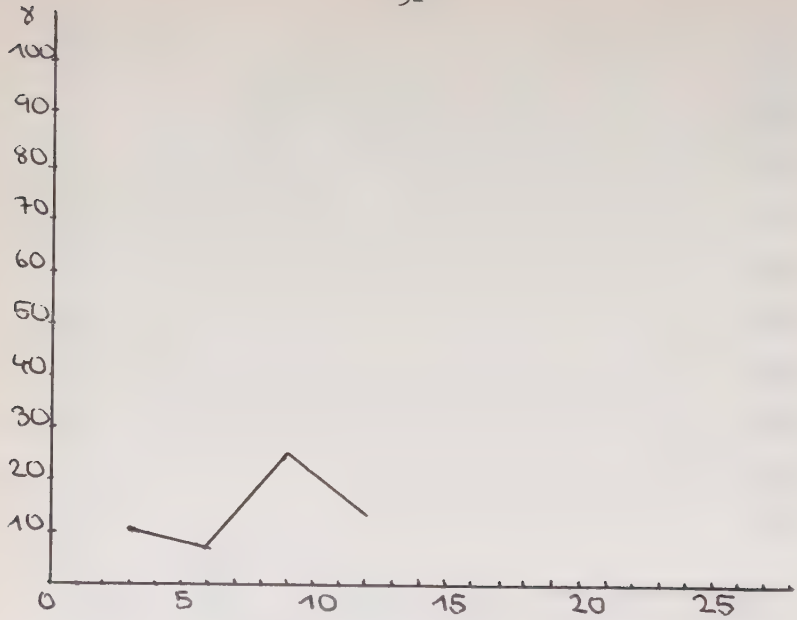

Tabelle lg. Hypoplasia uteri.

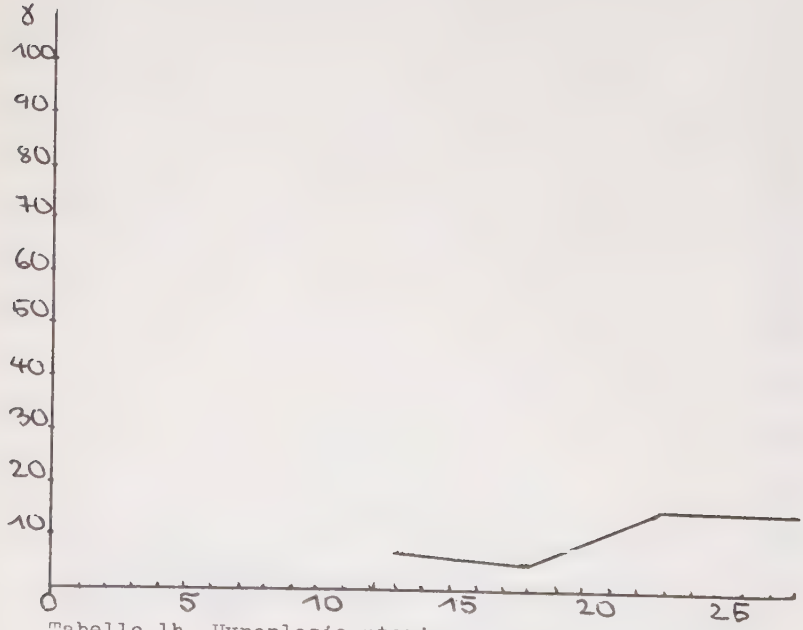

Tabelle lh. Hypoplasia uteri.

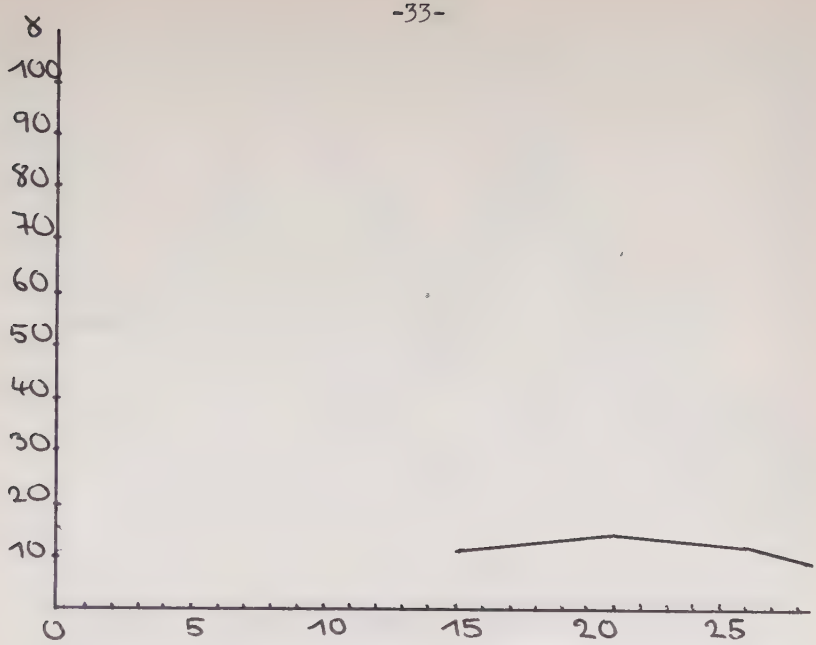

Tabelle li. Hypoplasia uteri.

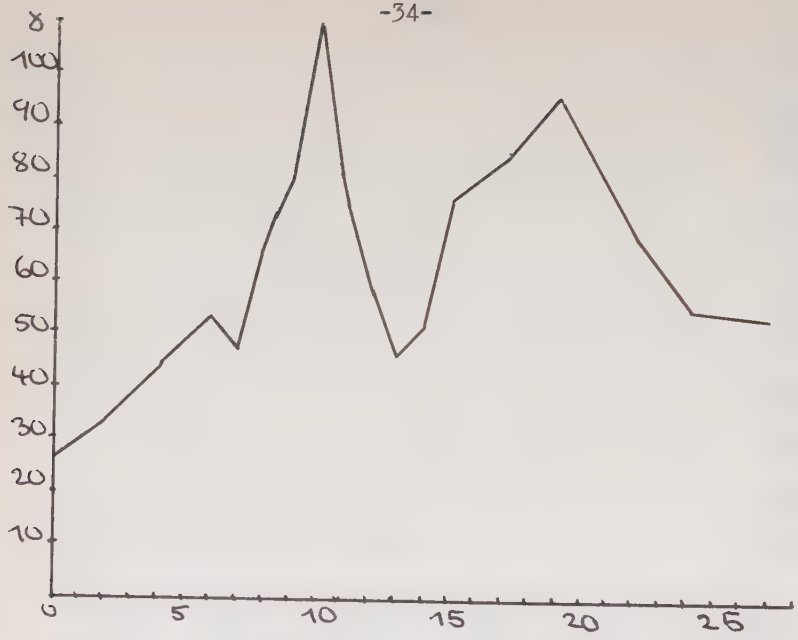

Tabelle 2 a. Normalfall.

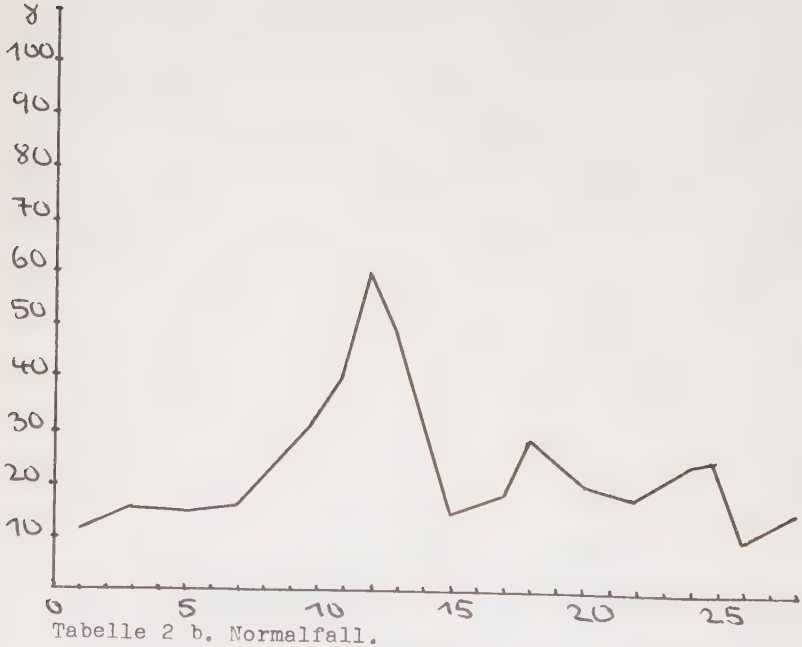

Tabelle 2 b. Normalfall.

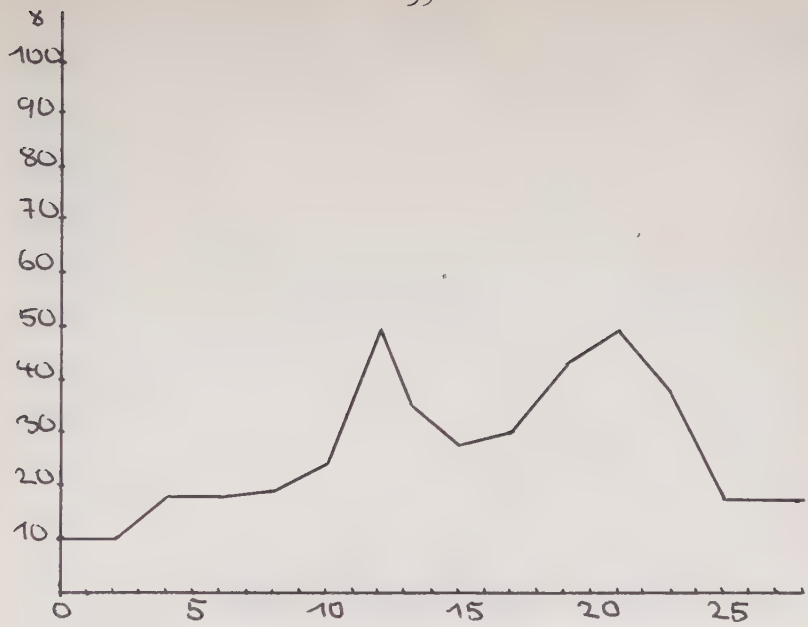

Tabelle 2 c. Normalfall.

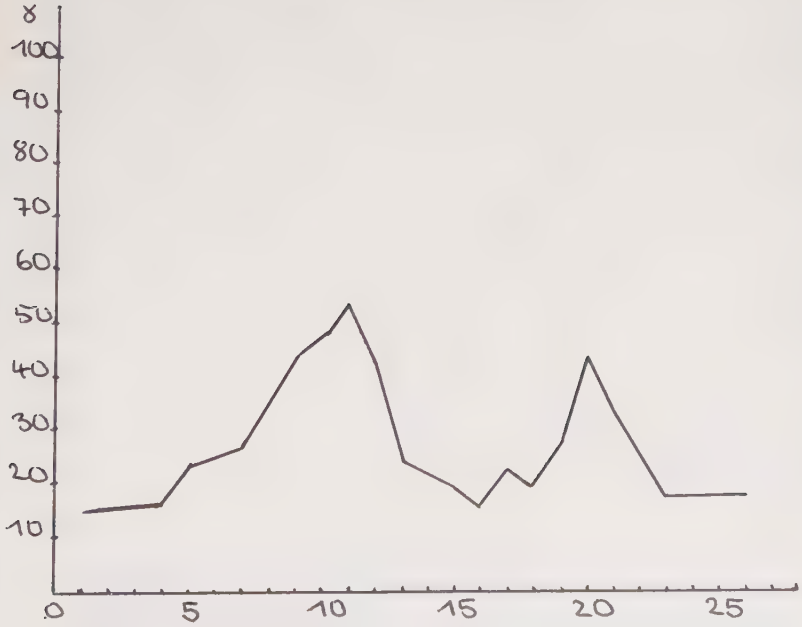

Tabelle 2 d. Normalfall.

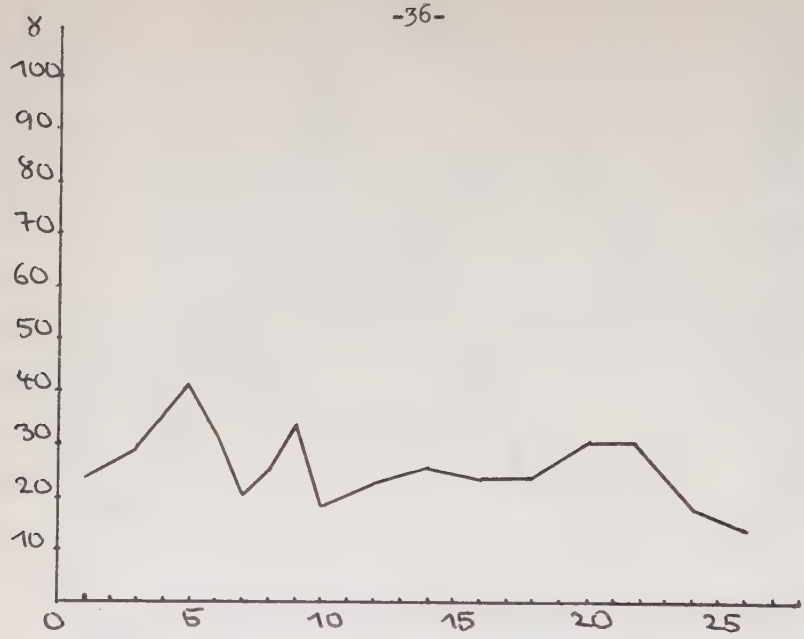

Tabelle 2 e. Normalfall.

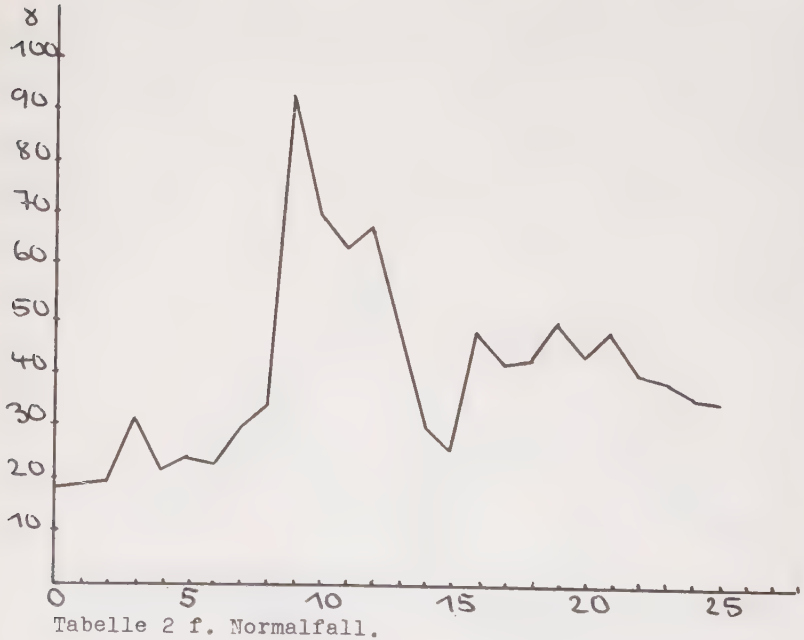

Tabelle 2 f. Normalfall.

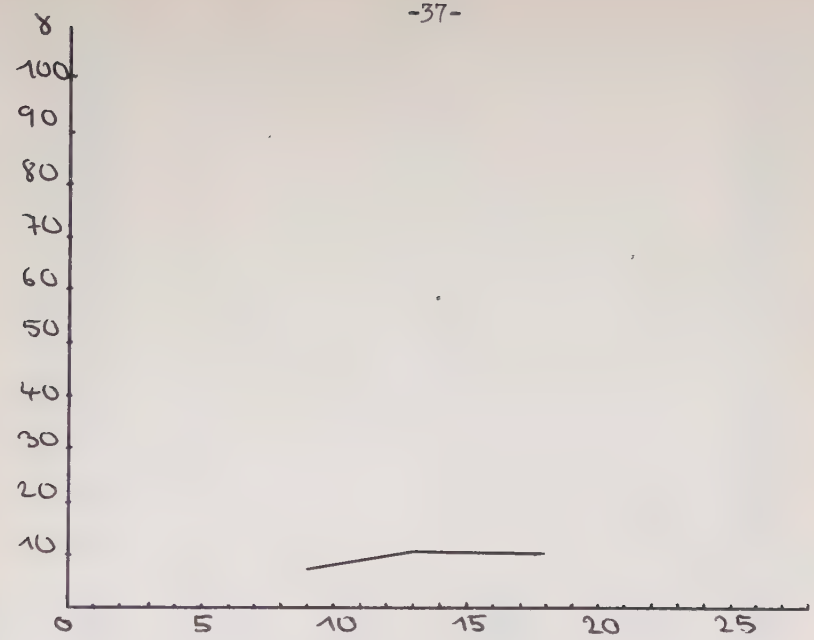

Tabelle 2 g. Normalfall.

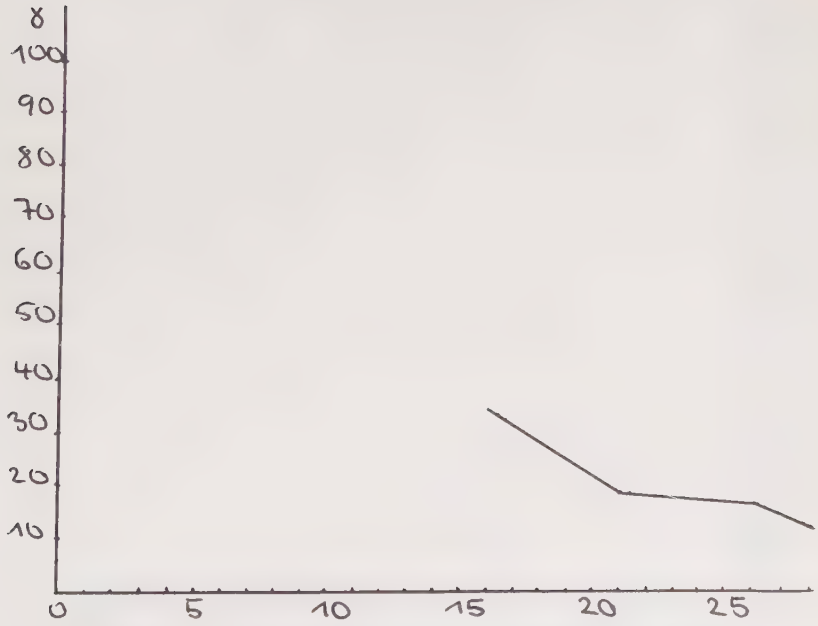

Tabelle 2 h. Normalfall.

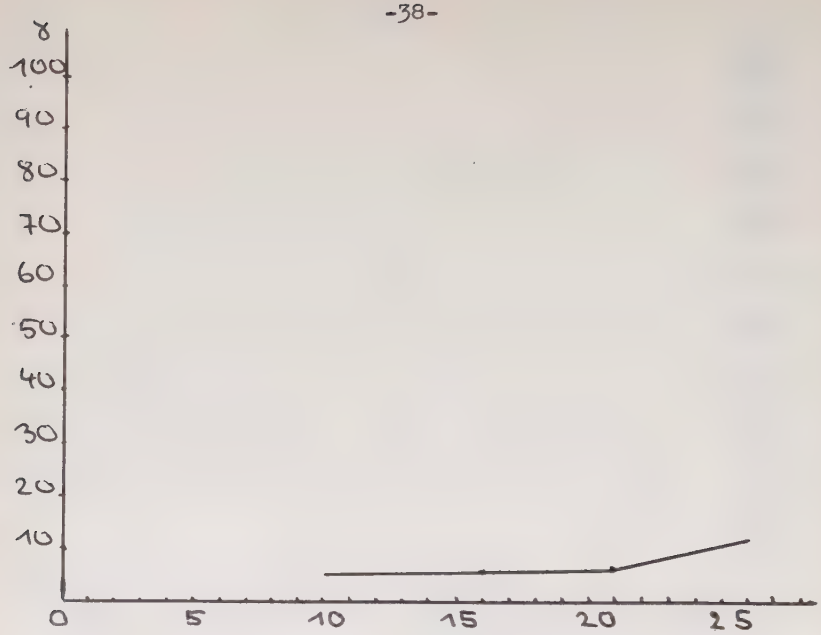

Tabelle 2 i. Normalfall.

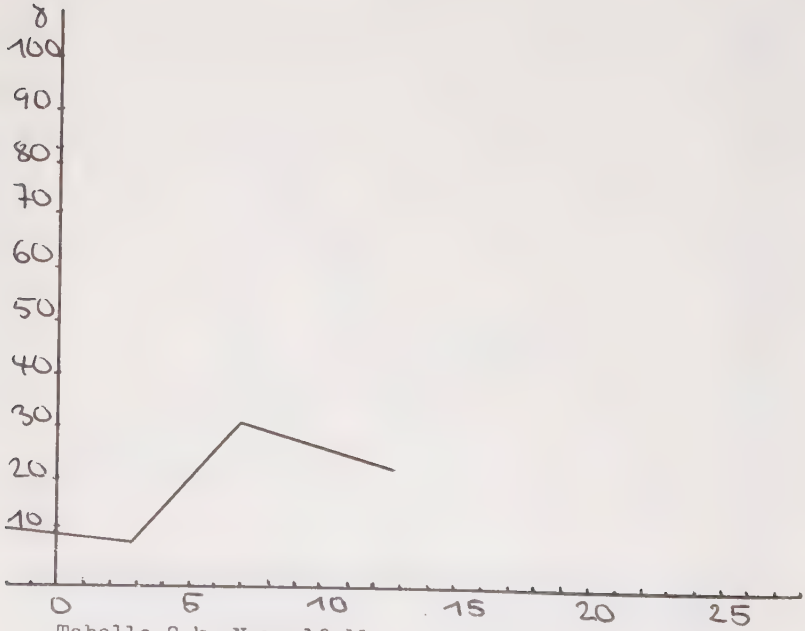

Tabelle 2 k. Normalfall.

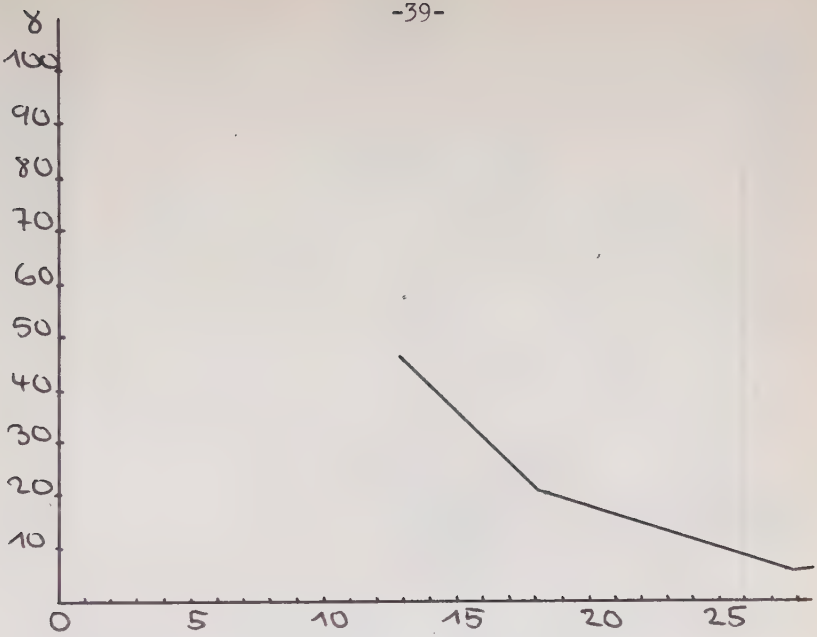

Tabelle 2 1. Normalfall.

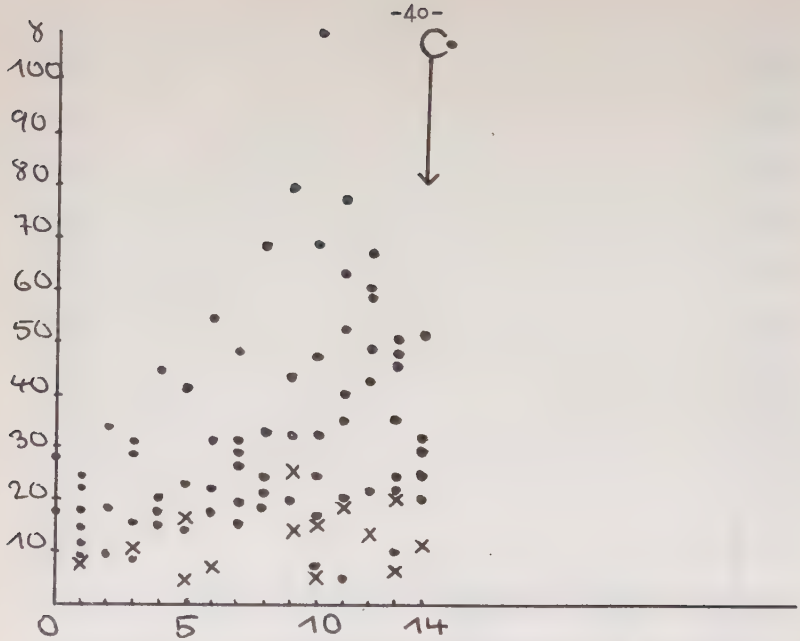

Tabelle 3. Proliferationsphasenstreukurve aus 1 und 2.
Kreuze=Hypoplasia uteri.Punkte=Normalfälle.

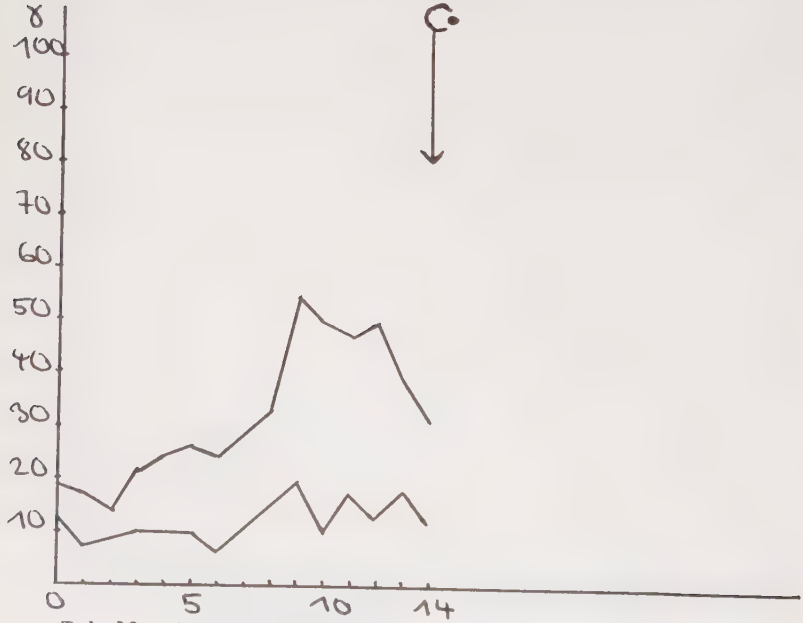

Tabelle 4. Mittelwertstabelle aus 3.
Untere Kurve=Hypopl.ut.,obere Kurve=Normalf.

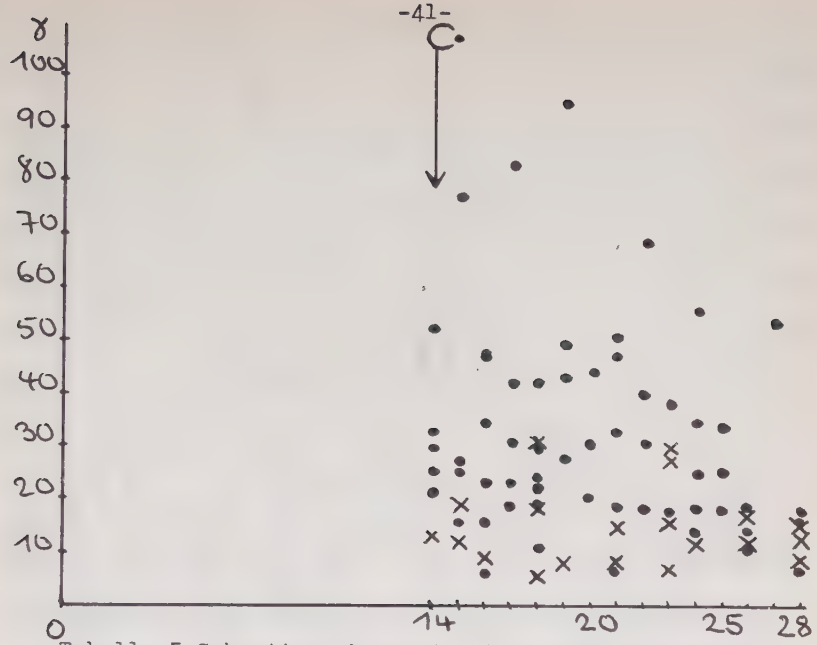

Tabelle 5.Sekretionsphasenstreukurve aus 1 und 2.
Kreuze=Hypoplasia uteri,Punkte=Normalfälle.

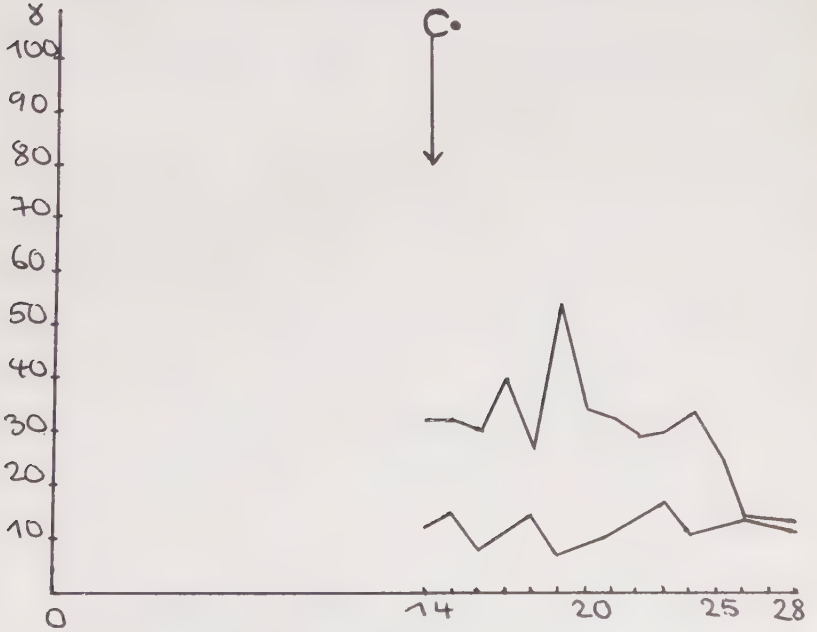

Tabelle 6. Mittelwertstabelle aus 5.
Untere Kurve=Hypopl.ut.,obere Kurve=Normalf.

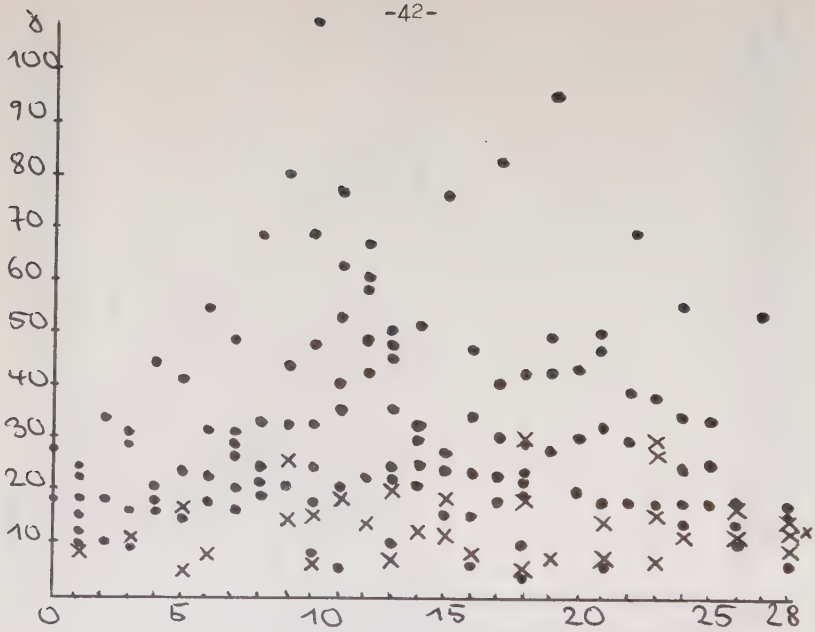

Tabelle 7.Streukurve beider Cyclusphasen aus 1 und 2.
Kreuze=Hypoplasia uteri,Punkte=Normalfälle.

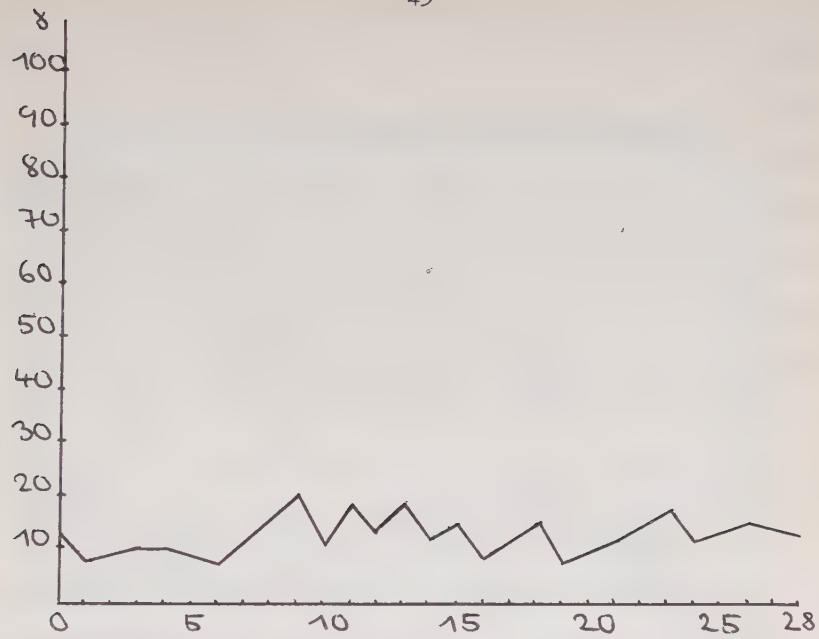

Tabelle 8.Mittelwertstabelle aus 1 (beide Cyclusphasen)

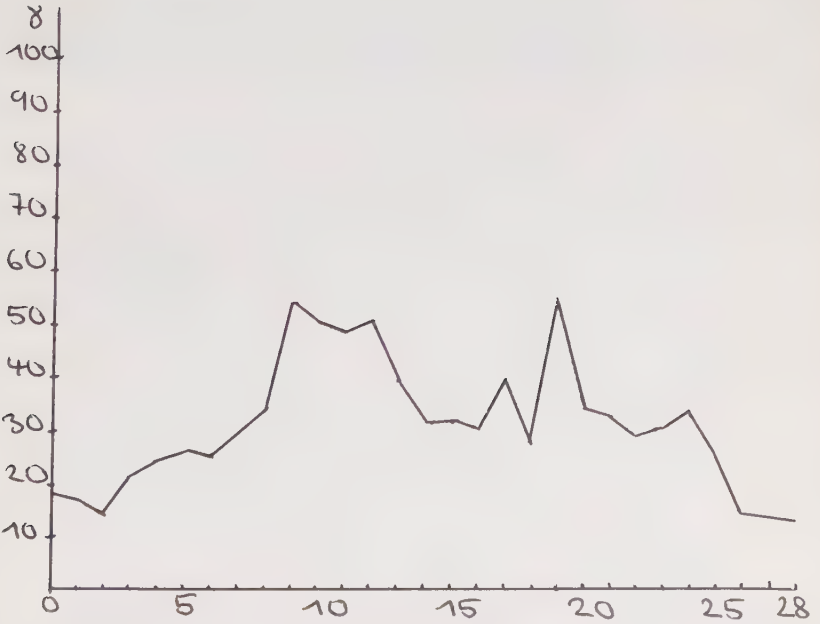

Tabelle 9.Mittelwertstabelle aus 2(beide Cyclusphasen).

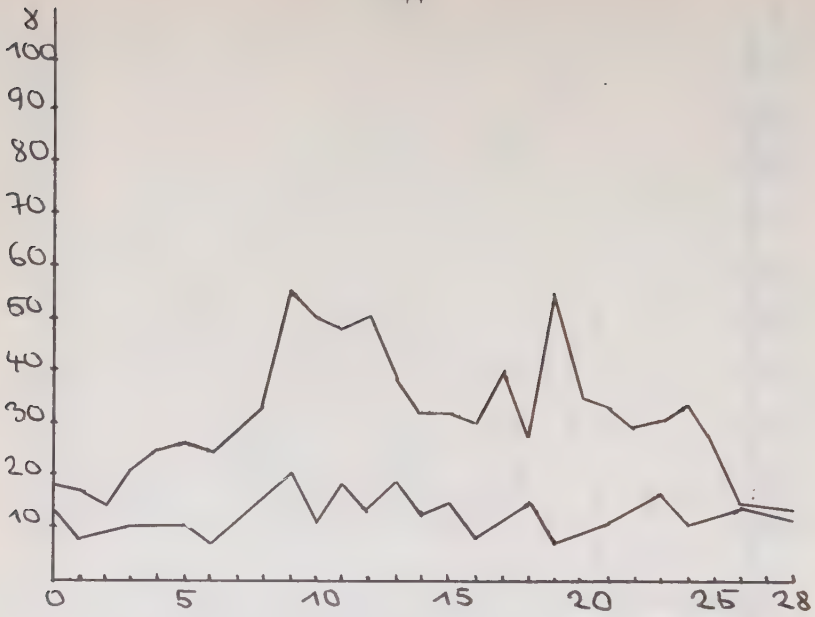

Tabelle 10. Mittelwertstabelle zusammengestellt aus den Mittelwertstabellen 8 und 9. Gegenüberstellung der Mittelwerte bei Hypoplasia uteri (untere Kurve) und bei Frauen mit palpatorisch normalem Genitale (obere Kurve).

VI. Besprechung der Ergebnisse

Die voranstehenden Tabellen geben einen Überblick über die Harnoestrogenausscheidungswerte bei Hypoplasia uteri und bei Patientinnen mit palpatorisch normalem Genitale. Es sollte ein Klärungsversuch unternommen werden, ob bei Hypoplasia uteri ursächlich ein Hormondefizit vorliegt. Dazu wurden die ermittelten Werte graphisch dargestellt, und es wurden Mittelwertstabellen angefertigt.

In einigen Tabellen wurde zur Deutlichmachung der cytologisch unterbauten Cyclusphasen eine Unterteilung in Proliferations- und Sekretionsphase unternommen.
Aus der Mittelwertstabelle (10), die zusammenfassend die vorangehenden Tabellen interpretiert, ist folgendes zu entnehmen:

I. Die Ausscheidungsoestrogenwerte im Harn von Patientinnen mit Hypoplasia uteri liegen niedriger als die Ausscheidungsoestrogenwerte bei Frauen mit palpatorisch normalem Genitale.

Die Minimalwerte bei Hypoplasia uteri liegen bei 7 γ am 6. und 19. Cyclustag und die Maximalwerte von 20 γ am 9. Tag und von etwa 18 γ am 11. und 13. Tag. Demgegenüber liegen die Minimalwerte bei Frauen mit normalem Genitale bei 12,7 γ am 28. Tag, von 14,5 γ am 26. Tag und von 14,7 γ am 2. Cyclustag. Hierbei ist zu bemerken, daß es sich, im Gegensatz zu der Hypoplasia uteri, hier um eine Zeit handelt, in der im Scheidenabstrich der geringste Oestrogeneffekt wahrzunehmen ist. Die Minimalwerte bei Hypoplasia uteri liegen mehr in der Cyclusmitte.

Die Maximalwerte sind mit 54 γ am 9. Tag, mit 50 γ am 10. und 12 . Tag und mit 54 γ am 19. Tag bedeutend höher als die Maximalwerte bei Hypoplasia

uteri.
Bei dieser ist die Amplitude, die Differenz zwischen Minimal - und Maximalwerten, kleiner.

II. Während die Kurve mit den ermittelten Normalwerten zwei Gipfel aufweist, der erste Gipfel vom 8. bis 14. Tag und der zweite vom 16. bis 21. Tag, mit einer Caesur am 18. Tag, zeigt die Kurve bei Hypoplasia uteri einen ausgesprochen flachen Verlauf. Synchron zum ersten Gipfel bei der normalen Kurve bemerkt man eine geringe Erhöhung der Werte. Von einer Gipfelbildung kann jedoch nicht gesprochen werden.

III. Bei den in I und II ausgeführten Resultaten wurde von der Mittelwertstabelle ausgegangen. Eindeutige Unterschiede sind festzustellen.

Wenn man aus den Tabellen 1 und 2 die Kurven mit der Mittelwertstabelle vergleicht und die individuelle Übereinstimmung bzw. Abweichung betrachtet, so ist folgendes zu bemerken:

a) Die Maximalwerte bei drei Frauen, bei denen eine Hypoplasia uteri palpatorisch diagnostiziert wurde, liegen mit 27,2 γ am 23. Tag (Tabelle 1a), rund 30 γ am 18. und 23. Tag (Tabelle 1c) und mit dem Wert von 25,7 γ am 9. Tag (Tabelle 1g) über der Hypoplasiemittelwertskurve und damit etwa im unteren Bereich der ermittelten Normalwerte.

b) Die Oestrogenwerte von zwei als palpatorisch normal angesehenen Frauen liegen mit Werten von 5,5 γ bis 11,4 γ durchaus im Bereich der ermittelten Oestrogenausscheidung bei Hypoplasia uteri (Tabelle 2 g : 7,5 γ - 10,3 γ , Tabelle 2i : 5,5 γ - 11,4 γ).

Es könnte sich bei diesen fünf Patientinnen um Übergangsformen zwischen Hypoplasia uteri und normalem Genitale handeln, da eine vollkommen eindeutige Festlegung der Diagnose aus dem Palpationsbefund heraus nicht möglich ist .

Aus der Betrachtung der Mittelwertskurve bei Patientinnen mit palpatorisch normalem Genitale ergibt sich ein über den Rahmen dieser Arbeit hinausgehender Gesichtspunkt.

Zur Zeit der Ovulation, in den einschlägigen Lehrbüchern wird als Ovulationstermin die Zeit um den 14. Tag ante menstruationem angenommen, zeigt die Kurve mit den Normalwerten schon einen Abfall der Harnoestrogenkonzentration. Der Höhepunkt liegt in der Zeit vom 9. bis zum 12. Tag. Man müßte annehmen, daß zur Zeit der Ovulation auch die höchste Hormonkonzentration vorhanden ist. Auch die Höhepunkte in den Einzelkurven bei Frauen mit palpatorisch normalem Genitale liegen zwischen dem 5. und 13. Tag des Cyclus, also vor dem allgemein angenommenen Ovulationstermin.
Es bestehen zwei Möglichkeiten der Erklärung:

1. Der Ovulationstermin liegt vor dem 14. Tag (aus den angegebenen Menstruationsterminen und aus den cytologischen Befunden kann man keine exakte Aussage machen).

2. Bei einem wirklichen Ovulationstermin um den 14. Tag herum liegen die Harnoestrogenwerte in den vorhergehenden Tagen höher, d.h. Höchstwerte vor der Ovulation.

9. Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Arbeit sollte geklärt werden, ob bei einer palpatorisch ermittelten Unterentwicklung des Genitale ein Hormondefizit in der Harnoestrogenausscheidung vorliegt. Als Indikator für diese Unterentwicklung gilt die Hypoplasia uteri.

Es wurden die Harnoestrogenwerte bei neun Frauen mit Hypoplasia uteri mehrmals im Cyclus bestimmt und die erhaltenen Werte wurden mit den Harnoestrogenwerten bei elf Frauen mit palpatorisch normal entwickeltem Genitale verglichen.

Die Hormonbestimmung wurde mit einem neuen Verfahren nach G. ITTRICH durchgeführt. Der wesentliche Schritt in diesem Verfahren ist eine modifizierte Kober-Reaktion.

Zur Festlegung der einzelnen Cyclusphasen wurden Abstriche aus dem hinteren Scheidengewölbe in der Färbung nach PAPANICOLAOU ausgewertet.

Die Auswertung der erhaltenen Harnoestrogenwerte ergab folgende Ergebnisse:

1. Wie aus der Mittelwertstabelle hervorgeht, liegen die Harnoestrogenwerte bei Hypoplasia uteri niedriger als bei normalem Genitale.
2. Aus der Mittelwertstabelle geht hervor, daß die Kurve bei Hypoplasia uteri flacher verläuft. Sie zeigt eine geringere Amplitude und weist keine Gipfelbildung auf.
3. Die Werte bei zwei Patientinnen mit palpatorisch normalem Genitale liegen im Bereich der Oestrogenausscheidung bei Hypoplasia uteri.

Die Werte von drei Frauen mit Hypoplasia uteri liegen über den Werten der Hypoplasiemittelwertskurve und etwa im unteren Bereich der Normalwerte.

Man könnte diese fünf Patientinnen als Übergangsformen zwischen Hypoplasia uteri und normalem Genitale ansehen.

Neben der Palpation und Inspektion könnte als weitere Methode zur Diagnose einer Hypoplasia uteri die Harnoestrogenbestimmung im Cyclus herangezogen werden.

L I T E R A T U R .

1. BAULD, W.S. : Biochem. J. 56, 426, (1954)
   59, 294, (1955)
2. BEER, C.T. : J.biol.Chem. 214, 351 (1955)
3. BEER, C.T.and :
   T.F.GALLAGHER : J.biol.Chem. 214, 335 (1955)
4. BISKIND,M.S. :
   and G.R.BISKIND: Endocrinology 31, 109 (1942)
5. BISKIND,M.S. : Vitam.and Hormon.4,147 (1946)
6. BROWN, J.B. : Biochem.J. 60, 185 (1955)
7. BROWN, J.B. : Lancet 6925, 704 (1955)
8. BUTENANDT,A. : Naturwissenschaften
   17, 879 (1929)
9. CANTAROW, A.,A.,E.RAKOFF, K.E.PASCHKIS, L.P. HANSEN and A.A. WALKING :
   Endocrinology 31, 515 (1942)
10. D'AMOUR, F.E., and R.G. G.GUSTAVSON:
    J.Pharmacol. exp.Ther.
    40, 485 (1930)
11. DINGMANSE, E., S.E.De JONGH, S.KOBER und E.LAQUEUR:
    Dtsch.med.Wschr. 301 (1930)
12. DOISY, E.A. : Proc.Inst.Med.Chicago
    6, 219 (1927)
13. DORFMAN, R.J. : Steroids and Tissue Oxydation.
    In:
    Vitam. and Hormons. 10, 331 (1952)
14. FURUHJELM,M. : Förh.f.NordiskForening
    f.Obst.o.Gynäkol.,
    Kongreß Stockholm (1958)

15. GRANT,G.A.,and D.BEALL,:
Recent Progr.Hormone Res. 5, 307 (1950)

16. HEARD,R.D.H.,and J.C.SAFFRAN:
Recent Progr.Hormone Res. 4, 25, 43 (1949)

17. HEARD,R.D.H.,and V.J.O'DONNELL:
Endocrinology 54, 209 (1954)

18. HEARD,R.D.H., P.H.JELLINCK and V.J,O'DONNELL:
Endocrinolgy 57, 200 (1955)

19. ITTRICH,G. : HOPPE-SEYLER:
Z. physiol.Chem. 312, 1 (1958)

20. ITTRICH,G.und H.IGEL:
Zbl. Gynäk. 81, 7 (1959)

21. KOBER,S. : Biochem. Z. 239, 209 (1931)

22. ONESON,J.B. and S.L.COHEN
Endocrinology 51, 175 (1952)

23. RIEGEL,J.L.,and R.K. MEYER :
Proc.Soc.exp.Biol. (N.Y.) 80, 617 (1952)

24. SAND,K. : Experimentelle Studier över Könskarakteren hos.Pattedyr. København : Thesis 1918

25. SCHRÖDER,R.: In Veit-Stoeckel: Handbuch der Gynäkologie, Bd. 1/2, 234: Der mensuelle Genitalcyclus des Weibes und seine Störungen. München: J.F.Bergmann 1928

26. SCHRÖDER,R.: Lehrbuch der Gynäkologie.S.76 V.E.B. Georg Thieme, Leipzig 1959

27. STEINACH,E.,und G.HOLZKNECHT:
Arch.Entwickl.-Mech.Org. 42, 490 (1916)

28. TOMBLAY and TAYLOR: Canc.Rev. 2, 811 (1942)

29. WERBIN,H.,J.PLATZ,G.V.LE ROY and E.M.DAVIS:
J.Amer.chem.Soc. 79,1012 (1957)

30. WESTMAN,A.: Acta endocr. 29, 334 (1958)

31. ZONDEK, B.: und S.ASCHHEIM:
Arch. Gynäk. 130, 1 (1927)

32. ZONDEK, B.: Lancet 2,356 (1934)

33. ZONDEK, B.: Skand.Arch.Physiol. 70,133 (1934)

34. ZONDEK, B.: Hormone des Ovariums und des Hypophysenvorderlappens, Wien: J.Springer 1935

L e h r b ü c h e r

1. Die Sexualhormontherapie in der Gynäkologie
Verfasser: Friedrich Hoffmann.
Johann Ambrosius Barth-Verlag, Leipzig (1955)

2. Lehrbuch der Gynäkologie
Verfasser: Robert Schröder
Verlag: VEB Georg Thieme, Leipzig (1959)

3. Stoeckels Lehrbuch der Gynäkologie
Neubearbeitet von Prof. Dr.H.Lax
S.Hirzel-Verlag, Leipzig (1960)

4. Oestrogene beim Menschen
Verfasser: Egon Diczfalusy u.Christian Lauritzen
Springer-Verlag, Berlin , Göttingen, Heidelberg
(1961)

-.-.-.-.-

Abschließend möchte ich Herrn Prof.Dr.med. Herbert Lax danken für die Überlassung des Themas sowie für das Interesse und die Unterstützung , die er den klinischen Untersuchungen und der Durchführung der Arbeit jederzeit erwies.

L E B E N S L A U F

Am 14. Februar 1935 wurde ich Peter U l r i c h B e r g e s , als einziger Sohn des kaufm. Angestellten Emil Berges und seiner Ehefrau Lotte, geb.Spannagel, in Lüdenscheid/Westfalen, geboren.

Ich besitze die deutsche Staatsangehörigkeit und wurde im evangelischen Glauben getauft und erzogen.

1939 übersiedelten meine Eltern nach Berlin, wo ich 1942 in die Offenbacher Grundschule, Friedenau, eingeschult wurde. 1946 verließ ich die Grundschule, um die Rheingau-Oberschule in Friedenau zu besuchen, an der ich 1955 meine Reifeprüfung bestand.

Seit Ostern 1955 studierte ich Humanmedizin an der Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin.Im Herbst 1957 bestand ich das ärztliche Vorexamen mit "Sehr gut" und im Frühjahr 1961 das Staatsexamen mit "Gut".

Je 4 Monate der Medizinal-Assistentenzeit auf der chirurgischen Abteilung des Martin-Luther-Krankenhauses und auf der gynäkologischen geburtshilflichen Abteilung des Wilmersdorfer Krankenhauses habe ich abgeleistet.